

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 803 510 A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
29.10.1997 Patentblatt 1997/44

(51) Int. Cl. 6: C07F 17/02, C07F 15/00

(21) Anmeldenummer: 97106064.5

(22) Anmelddatum: 14.04.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

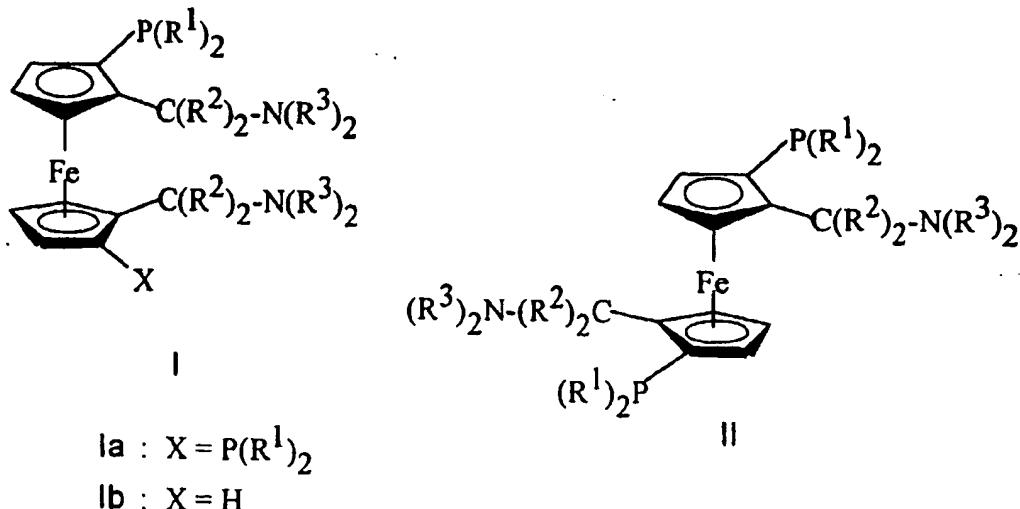
(30) Priorität: 25.04.1996 DE 19616521
29.01.1997 DE 19703126

(71) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder: Jendralla, Joachim-Heiner, Dr.
65931 Frankfurt am Main (DE) ..

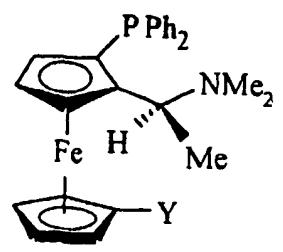
(54) 2,2'-Disubstituierte 1,1'-Diphosphino-ferrocene und 1',2-disubstituierte 1-Phosphino-ferrocene, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung sowie sie enthaltende Übergangsmetallkomplexe

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft optisch aktive und racemische C_2 -symmetrische 2,2'-disubstituierte 1,1'-Diphosphino-ferrocene der Formel Ia, optisch aktive und racemische unsymmetrische 1',2-disubstituierte 1-Phosphino-ferrocene der Formel Ib und achirale 2,2'-disubstituierte 1,1'-Diphosphino-ferrocene der Formel II, Verfahren zu ihrer Herstellung, insbesondere nach dem Prinzip der asymmetrischen ortho-Lithierung, ihre Verwendung als Liganden für Übergangsmetallkomplexe, sie enthaltende Übergangsmetallkomplexe und die Verwendung der Übergangsmetallkomplexe als Katalysatoren, insbesondere in asymmetrischen Synthesen.

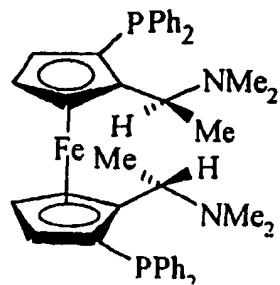


BEST AVAILABLE COPY

EP 0 803 510 A1



A Y = H; "PPFA"

B Y = PPh₂; "BPPFA"

20 Man hat in jüngster Zeit versucht, homochirale Phosphino-ferrocene durch asymmetrische ortho-Lithierung substituierter Ferrocene mittels homochiraler Lithiumbasen zu erhalten. So konnte das Dimethylaminomethylferrocen der Formel D mittels 1.5 Äquivalenten n-Butyllithium (n-BuLi) in Gegenwart von 2.0 Äquivalenten des Diamins der Formel E unter Verwendung von 1.5 bis 3.0 Äquivalenten Chlordiphenylphosphin in einer Ausbeute von 49 % und mit bis zu 62 % ee (Enantiomerenüberschuss) zur Verbindung der Formel F diphenylphosphinyliert werden (Y. Nishibayashi et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 1172). Auch konnte das N,N-Diisopropylferrocencarboxamid der Formel G mittels 2.2 Äquivalenten n-BuLi und 2.2 Äquivalenten des Diamins der Formel H unter Verwendung von 3.0 Äquivalenten Chlordiphenylphosphin in einer Ausbeute von 82 % und mit 90 % ee zur Verbindung der Formel J diphenylphosphinyliert werden (M. Tsukazaki, V. Snieckus et al., J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 685).

25

30

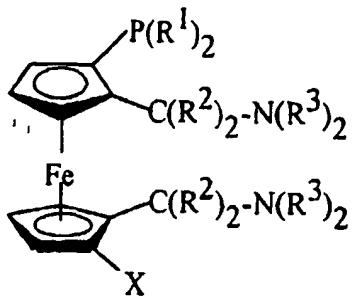
35

40

45

50

55



worin

die Substituenten R¹ Cyclohexyl, unsubstituiertes Phenyl C₆H₅ oder substituiertes Phenyl C₆H_{5-n}R⁴_n bedeuten, wobei n für 1 bis 5 steht und die Substituenten R⁴ unverzweigtes oder verzweigtes C₁- bis C₄-Alkyl, C₁- bis C₄-Alkoxy oder Halogen bedeuten;

die beiden geminalen Substituenten R² zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom bedeuten (d. h. (R²)₂O bedeutet =O) oder jeder Substituent R² für sich Wasserstoff bedeutet;

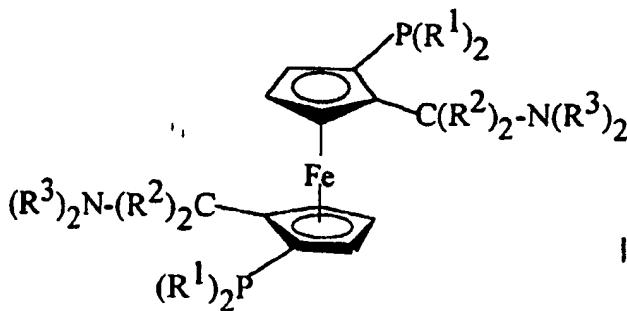
25 die Substituenten R³ jeder für sich unverzweigtes oder verzweigtes C₁- bis C₄-Alkyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, unsubstituiertes Phenyl C₆H₅ oder substituiertes Phenyl C₆H_{5-n}R⁴_n bedeuten, wobei n und R⁴ die oben unter R¹ angegebenen Bedeutungen haben, oder die Substituenten R³ miteinander unter Ausbildung eines Ringes verbunden sind, wobei sie zusammen Tetramethylen -(CH₂)₄, Pentamethylen -(CH₂)₅, 3-Oxa-pentamethylen -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- oder N-Methyl-3-azapentamethylen -(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂- bedeuten;

30 der Substituent X Wasserstoff oder P(R¹)₂ bedeutet; und ihre Salze.

Die in der Formel I sowie in anderen Formeln, z. B. der Formel II, dargestellten Konformationen entsprechen nicht unbedingt den Konformationen, in der die erfundungsgemäßen Verbindungen unter bestimmten Bedingungen tatsächlich vorliegen und die sich z. B. aus den Röntgenstrukturanalysen ergeben. Die Formeln dienen nur zur Darstellung der Substituentenanordnung am Ferrocensystem und sind nicht als einschränkend hinsichtlich einer bestimmten sterischen Anordnung zu verstehen. Zu verschiedenen Konformationen der erfundungsgemäßen Verbindungen gelangt man u. a. insbesondere durch Verdrehen eines der beiden Ferrocenringe um eine durch die Mittelpunkte beider Ringe verlaufende Drehachse. Welche Konformation hinsichtlich dieser Achse tatsächlich vorliegt, hängt vom Einzelfall ab. Die Erfindung umfaßt natürlich alle Verbindungen der Formeln I und II (und deren Komplexe) unabhängig von der jeweils zeichnerisch dargestellten Konformation oder Konfiguration.

Die vorliegende Erfindung umfaßt zum einen die freien Verbindungen der Formel I, d. h. die Verbindungen, die keine Salze sind. Die Erfindung umfaßt aber zum anderen auch die Salze von Verbindungen der Formel I. Z. B. können Verbindungen der Formel I, insbesondere solche, die basische Gruppen enthalten, also beispielsweise Verbindungen, in denen die Reste R² Wasserstoff bedeuten, mit anorganischen und organischen Säuren, insbesondere mit nicht-oxidierenden Säuren, Säureadditionssalze bilden. Als Säuren kommen z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure, u. a. m. in Betracht. Die Salze können auf die übliche Weise, z. B. durch Vereinigen der Komponenten in einem Lösungs- oder Verdünnungsmittel, hergestellt werden. Generell umfaßt die Erfindung die Verbindungen der Formel II auch dann, wenn sie in Form von Addukten mit anderen Molekülen oder Ionen oder Atomen vorliegen, wie dies beispielsweise in Komplexen mit Metallionen oder Säure-Base-Addukten der Fall ist.

Die Erfindung umfaßt alle stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel I, also alle Enantiomeren und Diastereomeren Formen, und insbesondere umfaßt sie sowohl das eine als auch das andere Enantiomer. Die Verbindungen der Formel I können neben der durch die Substituentenanordnung am Ferrocen bedingten Chiralität keine weiteren Chiralitätselemente aufweisen, es können jedoch z. B. auch zusätzlich in den Resten R¹ und R³ asymmetrische Kohlenstoffatome vorliegen. Diese können dann unabhängig voneinander die R- oder die S-Konfiguration aufweisen. Enantiomere werden sowohl in Form reiner Enantiomeren als auch in Form des Racemats oder in Form von Gemischen der Enantiomeren in beliebigen Mengenverhältnissen umfaßt, insbesondere in Form von Gemischen, die einen hohen



15 worin

die Substituenten R¹ Cyclohexyl, unsubstituiertes Phenyl C₆H₅ oder substituiertes Phenyl C₆H_{5-n}R⁴_n bedeuten, wobei n für 1 bis 5 steht und die Substituenten R⁴ unverzweigtes oder verzweigtes C₁- bis C₄-Alkyl, C₁- bis C₄-Alkoxy oder Halogen bedeuten;

20 die beiden geminalen Substituenten R² zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom bedeuten (d. h. (R²)₂O bedeutet =O) oder jeder Substituent R² für sich Wasserstoff bedeutet;

25 die Substituenten R³ jeder für sich unverzweigtes oder verzweigtes C₁- bis C₄-Alkyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, unsubstituiertes Phenyl C₆H₅ oder substituiertes Phenyl C₆H_{5-n}R⁴_n bedeuten, wobei n und R⁴ die oben unter R¹ angegebenen Bedeutungen haben, oder die Substituenten R³ miteinander unter Ausbildung eines Ringes verbunden sind, wobei sie zusammen Tetramethylen -(CH₂)₄-, Pentamethylen -(CH₂)₅-, 3-Oxa-pentamethylen -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- oder N-Methyl-3-azapentamethylen -(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂- bedeuten; und ihre Salze.

30 Wie bei den Verbindungen der Formel I umfaßt die vorliegende Erfindung zum einen die freien Verbindungen der Formel II, d. h. die Verbindungen, die keine Salze sind. Die Erfindung umfaßt aber zum anderen auch die Salze von Verbindungen der Formel II. Z. B. können Verbindungen der Formel II, insbesondere solche, die basische Gruppen enthalten, also beispielsweise Verbindungen, in denen die Reste R² Wasserstoff bedeuten, mit anorganischen und organischen Säuren, insbesondere mit nicht-oxidierenden Säuren, Säureadditionssalze bilden. Als Säuren kommen z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Methansulfonsäure, u. a. m. in Betracht. Die Salze können auf die übliche Weise, z. B. durch Vereinigen der Komponenten in einem Lösungs- oder Verdünnungsmittel, hergestellt werden. Generell umfaßt die Erfindung die Verbindungen der Formel II auch dann, wenn sie in Form von Addukten mit anderen Molekülen oder Ionen oder Atomen vorliegen, wie dies beispielsweise in Komplexen mit Metallionen oder Säure-Base-Addukten der Fall ist.

45 Die achiralen Verbindungen der Formel II stellen die meso-Isomeren zu den chiralen Verbindungen der Formel I dar. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Gemische, die Verbindungen der Formel II und Verbindungen der Formel I in beliebigen Mengenverhältnissen enthalten. Die oben zu den Verbindungen der Formel I gegebenen Erläuterungen zu stereoisomeren Formen und Gemischen gelten hier entsprechend, die Verbindungen können also wiederum in allen stereoisomeren Formen vorliegen, und die Mischungen können zwei oder mehr Verbindungen enthalten, so z. B. nebeneinander Verbindungen der Formeln Ia, Ib und II.

50 Die obigen Erläuterungen zu den Resten in den Verbindungen der Formel I, z. B. Alkylresten, Alkoxyresten, Phenylresten oder Halogen oder der Zahl n, gelten ebenso für die Reste in den Verbindungen der Formel II. Ebenso gelten die obigen Ausführungen zu den bevorzugten Bedeutungen der Reste R¹, R² und R³ und zu den bevorzugten Verbindungen der Formel I entsprechend für die Verbindungen der Formel II.

55 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln I und II. Insbesondere sind Gegenstand der Erfindung Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia und Ib in optisch aktiver Form, insbesondere in hoher optischer Reinheit. Diese Verfahren beinhalten bei der Herstellung von Verbindungen der Formel Ia eine zweifache asymmetrische ortho-Lithierung bzw. bei der Herstellung von Verbindungen der Formel Ib eine einfache asymmetrische ortho-Lithierung. Mittels der erfindungsgemäßen Verfahren können durch Variation von Natur und Menge der Lithiumbase, die chiral oder achiral sein kann, und durch Modifizierung der genauen Lithiierungs-Prozedur mit sehr hoher Chemoselektivität, Diastereoselektivität und Enantioselektivität gezielt z. B. die optisch aktiven C₂-symmetrische Diphosphine der Formel Ia oder die achiralen meso-Isomeren der Diphosphine

einem Chlorphosphin der Formel $\text{ClP}(\text{R}^1)_2$ umsetzt, in der die Reste R^1 die oben angegebene Bedeutung haben.

Gegebenenfalls wird anschließend die optische Reinheit des Produkts der Formel I noch durch Umkristallisation gesteigert. Die optische Reinheit des nach dem erfahrungsgemäßen Verfahren zunächst erhaltenen Produkts der Formel I hängt vom Einzelfall ab, z. B. von den Substituenten und den Reaktionsbedingungen. Vielfach ist sie bereits so hoch, daß für die vorgesehene Verwendung keine Steigerung erforderlich ist. Wenn eine Steigerung der optischen Reinheit gewünscht wird, kann dies aber z. B. durch Umkristallisation unter dem Fachmann geläufigen Bedingungen erfolgen, wobei vielfach bereits eine Umkristallisation ausreichend ist.

Die asymmetrische Reaktion kann im einzelnen z. B. in folgender Weise durchgeführt werden. Das optisch reine tertäre Amin, bevorzugt ein optisch reines chelatisierungsfähiges tertiäres Diamin, wird in einem inerten, nicht oder nur schwach koordinierenden Lösungsmittel in einer Inertgasatmosphäre (bevorzugt Stickstoff oder Argon) vorgelegt, bevorzugt bei einer Temperatur von -78 °C bis Raumtemperatur, besonders bevorzugt -78 °C bis 0 °C, ganz besonders bevorzugt bei einer Temperatur von -78 °C bis -40 °C. Besonders bevorzugt als Amine sind Diamine wie z. B. Spartein, trans-N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-cyclohexan-diamin, N,N,N',N'-Tetramethyl-1,2-diphenylethylen-diamin, 1-Methyl-2-(piperidinomethyl)-pyrrolidin, O-Alkyl-dihydrochlindine oder O-Alkyl-dihydrocinchonidine. Ganz besonders bevorzugt ist Spartein. Die Amine können als (+)-Isomer oder als (-)-Isomer eingesetzt werden. Das Amin wird bevorzugt in einer Menge von 1.2 bis 5 Äquivalenten, bezogen auf das Edukt der Formel III, eingesetzt, besonders bevorzugt in einer Menge von 1.5 bis 4 Äquivalenten, ganz besonders bevorzugt 1.5 bis 2 Äquivalenten. Bevorzugte Lösungsmittel sind aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe und Ether, besonders bevorzugt sind Toluol, Diethylether, Methyl-tert-Butylether und Diisopropylether. Zum Amin wird dann eine Lösung von n-Butyllithium in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt eine 1- bis 10-molare Lösung in Pentan, Hexan oder Cyclohexan, besonders bevorzugt eine 1.6- bis 2.5-molare Lösung in Hexan zugegeben. Die Menge des n-Butyllithiums beträgt bevorzugt 1.2 bis 5 Äquivalente, bezogen auf das Edukt der Formel III, besonders bevorzugt 1.5 bis 4 Äquivalente, ganz besonders bevorzugt 1.5 bis 2 Äquivalente. Es ist bevorzugt, daß die molare Menge n-Butyllithium gleich oder etwas geringer als die des chiralen Amins ist, so daß sämtliches n-Butyllithium assoziiert mit dem chiralen Amin vorliegt. Nach kurzem Nachröhren wird das Edukt der Formel III, entweder als Reinsubstanz oder z. B. gelöst in einem der oben genannten Lösungsmittel, zugegeben. Die Zugabegeschwindigkeit ist unkritisch. Die Reaktionstemperatur wird durch Kühlung aufrechterhalten. Nach einem Zeitraum von üblicherweise 15 Minuten bis 2 Stunden (der optimale Zeitraum ist umso kürzer, je größer der Überschuß an n-Butyllithium und chiralem Amin ist) gibt man das Chlorphosphin der Formel $\text{ClP}(\text{R}^1)_2$ als Reinsubstanz oder z. B. als Lösung in einem der oben genannten Lösungsmittel zu. Die Zugabegeschwindigkeit ist weitgehend unkritisch. Bevorzugt ist es, flüssige Chlorphosphine als Reinsubstanz innerhalb 5 bis 15 Min. zuzutropfen, damit die Reaktionstemperatur leicht durch Kühlung aufrechterhalten werden kann. Man läßt im allgemeinen 15 bis 90 Min. nachröhren. Die optimale Reaktionszeit hängt vom Lösungsmittel und von den Substituenten R^1 , R^2 und R^3 ab und kann leicht durch Entnahme einer Probe und beispielsweise dünnenschichtchromatographische Untersuchung anhand des Verschwindens der Verbindung der Formel III und der Bildung der Verbindung der Formel Ib ermittelt werden. Zur Isolierung des Produkts erfolgt bevorzugt eine wäßrige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches unter sauren Bedingungen. So kann nach vollständiger Reaktion zur Aufarbeitung das Reaktionsgemisch beispielsweise zunächst auf 0 bis 25 °C oder auf Raumtemperatur erwärmt werden und dann beispielsweise mit einem Überschuß einer gesättigten wäßrigen Lösung von Ammoniumchlorid (NH_4Cl) versetzt werden. Man kann aber beispielsweise eine Ammoniumchloridlösung auch schon bei tieferer Temperatur zusetzen und erst dann erwärmen. Die Resultate dieser beiden Durchführungsweisen unterscheiden sich nur geringfügig. Die wäßrige Standardaufarbeitung z. B. mit Extraktion liefert schließlich das optisch aktive Monophosphin der Formel Ib. Die erhaltenen Produkte sind als isolierter Feststoff kaum, in Lösung aber mäßig luftempfindlich (Bildung der Phosphinoxide). Die Extraktionen werden deshalb bevorzugt in einer Inertgasatmosphäre bzw. unter Minimierung des Zeitraums der Lufteinwirkung vorgenommen.

Wie man den Beispielen entnimmt, erhält man so beispielsweise für das Edukt der Formel III, in der die Reste R^2

zusammen für ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom stehen und R^3 für Isopropyl steht, selbst mit 4.40 Äquivalenten n-Butyllithium und 4.45 Äquivalenten (-)-Spartein in Ether bei -70 bis -78 °C bei einer Lithiierungszeit von 1 Stunde und unter Verwendung von Chlordiphenylphosphin mehr als 85 % des Monophosphins der Formel Ib und weniger als 15 % der Diphosphine der Formeln II und/oder Ia. Das Rohprodukt hatte dabei 80 % ee und kann nach Standardreinigungsverfahren weiter gereinigt werden. Im betrachteten Beispiel wird beispielsweise nach Umkristallisation aus heißem n-Heptan die analytisch reine Verbindung der Formel Ib in 58 % Ausbeute und mit 98.5% ee erhalten. Die optische Reinheit läßt sich durch HPLC auf chiraler Phase zuverlässig ermitteln. Bei einem verringerten Überschuß an n-Butyllithium/Spartein und einer verkürzten Lithiierungszeit steigt der Anteil des Monophosphins der Formel Ib im Rohprodukt weiter an. Wie man weiterhin den Beispielen entnimmt, erhält man für das gleiche Edukt der Formel III (mit den gleichen Bedeutungen der Reste R^2 und R^3) mit 1.9 Äquivalenten n-Butyllithium und 2.0 Äquivalenten (-)-Spartein in Toluol bei -70 bis -78°C bei einer Lithiierungszeit von 45 Min. und unter Verwendung von Chlordiphenylphosphin mehr als 93 % des Monophosphins der Formel Ib, das bereits als Rohprodukt 91 % ee hat. Einmalige Umkristallisation liefert dann das optisch reine (99 % ee) Produkt der Formel Ib in 75 % Ausbeute.

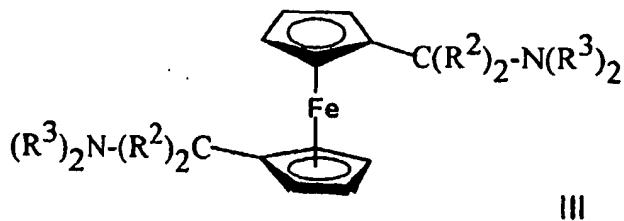
Wird die obige Reaktion in Ether als Lösungsmittel mit dem achiralen Diamin N,N,N',N'-Tetramethylethylen-diamin (TMEDA) anstatt mit einem optisch aktiven Amin wie Spartein unter ansonsten gleichen Bedingungen wie vorstehend

dukts der Formel I hängt wiederum vom Einzelfall ab, z. B. von den Substituenten und den Reaktionsbedingungen. Auch hier ist vielfach die optische Reinheit des nach dem erfindungsgemäßen Verfahren direkt erhaltenen Produkts bereits so hoch, daß für die vorgesehene Verwendung keine weitere Steigerung erforderlich ist. Wenn eine Steigerung der optischen Reinheit gewünscht wird, kann diese durch Umkristallisation unter dem Fachmann geläufigen Bedingungen erfolgen, wobei vielfach bereits eine Umkristallisation ausreichend ist.

Die oben zum Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib gegebenen Erläuterungen, betreffend z. B. die Amine, die Lösungsmittel, die Mengen oder die Reaktionstemperaturen, gelten hier entsprechend. Ähnlich den meso-Diphosphinen der Formel II sind auch die meisten C₂-symmetrischen Diphosphine der Formel Ia in Wasser praktisch unlöslich und in den oben genannten Reaktionslösungsmitteln nur mäßig löslich. Wird wie oben beispielhaft beschrieben aufgearbeitet, so lassen sie sich deshalb außer durch konventionelle Extraktion, bevorzugt mit Methylenchlorid, häufig auch durch einfaches Absaugen isolieren, wobei man jedoch eine geringe bis deutliche Ausbeuteminderung in Kauf nehmen muß. In den bisher untersuchten Beispielen waren die rohen Diphosphine der Formel Ia in Lösung stärker luftempfindlich als die meso-Diphosphine der Formel II, obwohl die gereinigten Verbindungen der Formel Ia als Feststoffe kaum und in Lösung nur mäßig luftempfindlich waren.

Wie man den Beispielen entnimmt, erhält man beispielsweise, wenn man vom Edukt der Formel Ib ausgeht, in der R¹ für Phenyl, die beiden Reste R² zusammen für ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom, R³ für Isopropyl und X für Wasserstoff steht und das 98.5 % ee aufweist, mit 2.1 Äquivalenten n-Butyllithium und 2.2 Äquivalenten (-)-Spartein in Ether bei -70 bis -78°C bei einer Lithierungszeit von 30 Min. und bei Verwendung von Chlordiphenylphosphin, bei praktisch quantitativem Umsatz des Edukts der Formel Ib ein Rohprodukt, das das C₂-symmetrische Diphosphin der Formel Ia und das meso-Diphosphin der Formel II im Verhältnis 97 : 3 enthält. Dieses Verhältnis wurde übereinstimmend nach verschiedenen Methoden bestimmt. Das Rohprodukt enthält >90 % d. Th. an Verbindung der Formel Ia. Setzt man als Edukt für den zweiten Lithierungs/Phosphinylierungs-Schritt kein optisch reines, sondern ein racemisches Monophosphin der Formel Ib ein, so erhält man bei Verwendung eines homochiralen Amins das optisch aktive C₂-symmetrische Diphosphin der Formel Ia im Gemisch mit dem entsprechenden meso-Diphosphin der Formel II. Geht man beim zweiten Lithierungsschritt von racemischem Monophosphin der Formel Ib aus und verwendet ein achirales Amin, so erhält man racemisches Diphosphin der Formel Ia.

Zur Herstellung von optisch aktiven C₂-symmetrischen Verbindungen der Formel I, in der X für P(R¹)₂ steht, ist es auch möglich, beide ortho-Lithierungs/Phosphinylierungs-Schritte durchzuführen, ohne daß das zunächst entstehende Monophosphin zwischenisoliert wird, z. B. in einem Eintopfverfahren. Dieses Verfahren, das ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist, ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel III,



In der R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen haben, zunächst mit n-Butyllithium in Gegenwart eines homochiralen tertiären Amins, beispielsweise Spartein, deprotoniert, dann durch Zusatz eines Chlorphosphins der Formel CIP(R¹)₂, in der R¹ die oben angegebene Bedeutung hat und das bevorzugt in einem möglichst geringem Überschuß eingesetzt wird, phosphinyliert, dann ohne Isolierung des entstandenen Monophosphins durch erneuten Zusatz von n-Butyllithium den zweiten Deprotonierungsschritt ausführt und schließlich durch erneuten Zusatz des Chlorphosphins der Formel CIP(R¹)₂ die zweite Phosphinylierung bewirkt. Auch für dieses Verfahren gelten die oben zur Herstellung der Verbindungen der Formeln Ib und II gegebenen Erläuterungen, betreffend z. B. die Amine, die Lösungsmittel, die Mengen, die Reaktionstemperaturen oder gegebenenfalls zur Steigerung der Reinheit durchzuführende Umkristallisationen, entsprechend.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist schließlich ein Verfahren zur Herstellung von racemischen Verbindungen der Formel I, in der die Reste R¹, R², R³ und X die oben angegebenen Bedeutungen haben, d. h. in der X im Falle der racemischen Monophosphine für Wasserstoff und im Falle der racemischen C₂-symmetrischen Diphosphine für P(R¹)₂ steht, dadurch gekennzeichnet, daß man achirale Ferrocene der Formel III,

chen Wertigkeiten vorliegen. Die erfundungsgemäßen Übergangsmetallkomplexe sind, sowohl in isolierter Form als auch in situ erzeugt, wertvolle Katalysatoren für zahlreiche Reaktionen von organischen Verbindungen. Bevorzugt sind die Übergangsmetallkomplexe mit optisch reinen Liganden der Formel I, die als wertvolle Katalysatoren in asymmetrischen katalytischen Reaktionen verwendet werden können. Einige solcher Reaktionen sind beispielhaft in der folgenden Übersicht zusammengestellt:

5 Hydrierungen von prochiralen C=O-, C=C- und C=N-Gruppen;

Kupplungsreaktionen des Heck-Typs mit oder ohne Kohlenmonoxid-Insertion; Kreuzkupplungen metallorganischer Verbindungen (z. B. Grignard-Verbindungen) mit organischen Halogeniden;

Hydrosilylierungen, Hydroborierungen und Hydroformylierungen von prochiralen C=O-, C=C- und C=N-Gruppen;

10 Nucleophile Substitutionen an Substraten, die in der allylischen Position eine nucleofuge Abgangsgruppe haben;

Isomerisierungen von Allylaminen zu den entsprechenden Enaminen.

Zusammenstellungen neuerer Literatur zu derartigen asymmetrischen Reaktionen finden sich in T. Ojima, Catalytic Asymmetric Synthesis, VCH, Weinheim, 1993 und in R. Noyori, Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, Wiley Interscience, 1994.

15 Die Erfindung umfaßt aber wiederum genauso die entsprechenden racemischen Übergangsmetallkomplexe und achirale Übergangsmetallkomplexe, bevorzugt der Elemente Ruthenium, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium, Platin, Silber, Kupfer und Gold, besonders bevorzugt der Elemente Ruthenium, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium, Platin und Silber, in denen racemische bzw. achirale Verbindungen der Formeln I oder II als Liganden enthalten sind, sowie die

20 Verwendung dieser Komplexe als racemische Katalysatoren, insbesondere für die symmetrischen Varianten der in der obigen Übersicht zusammengestellten katalytischen Reaktionen.

Beispiele

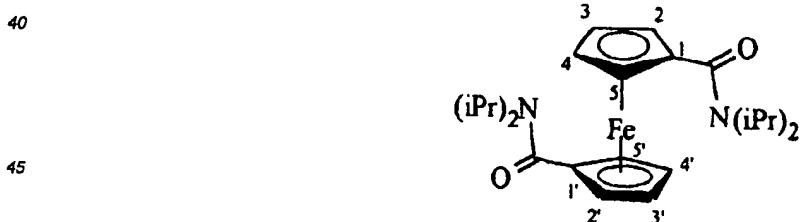
Allgemeines: Diethylether wurde frisch in einer Stickstoff-Atmosphäre von Natrium/Benzophenonketyl abdestilliert.

25 (-)-Spartein wurde frisch im Vakuum durch eine kurze Vigreux-Kolonne von Calciumhydrid abdestilliert. Chlordiphenylphosphin wurde frisch im Hochvakuum (HV) durch eine kurze Vigreux-Kolonne destilliert. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor dem Einbringen von Reagenzien mittels durchperlendem Argon von gelöstem Sauerstoff befreit. Bei Aufarbeitungen wurde mittels Durchleitens von Argon durch alle Lösungsmittel sowie zügiger Durchführung der Luftkontakt minimiert. Als kristalline Feststoffe sind alle hier beschriebenen Ferrocenverbindungen kaum luftemp-

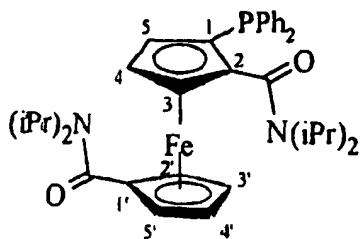
30 fühllich. In Lösung sind sie alle mehr oder weniger empfindlich, besonders die rohen C_2 -symmetrischen Diphosphine der Formel Ia. NMR-spektroskopische Verschiebungen werden in ppm angegeben. Es bedeuten: Me Methyl, Et Ethyl, iPr Isopropyl, Ph Phenyl, Bu Butyl, BuLi Butyllithium.

Herstellung der Ausgangsverbindung 1,1'-Bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen (Formel III, $(R^2)_2 = O$, $R^3: iPr$); Synthese-

35 methode 1



50 12.0 g (43.8 mmol) 1,1'-Ferrocenicarbonsäure (Aldrich) wurden in 63 ml Toluol suspendiert, die zuvor mittels eines durchperlenden Argonstroms ent gast worden waren. Unter Argon-Atmosphäre wurden 15.2 ml (22.2 g, 174.9 mmol) Oxalychlorid mit einer Spritze innerhalb 5 Min. zugegeben, gefolgt von 1.2 ml Dimethylformamid. Unter Aufschäumen und Gasentwicklung setzte eine heftige Reaktion ein, ohne daß eine nennenswerte Exothermie feststellbar war. Das Gemisch wurde 10 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Oxalychlorid wurde am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt (Badtemperatur 30°C), indem das Reaktionsgemisch auf 20 bis 30 ml Gesamtvolume eingeeengt wurde. Die noch gut rührbare Suspension wurde mit 250 ml Diethylether verdünnt und dann unter Argon auf 0°C abgekühlt. Innerhalb 10 Min. wurden 32.2 ml (24.9 g, 245.9 mmol) Diisopropylamin zugetropft. Aufgrund der exothermen Reaktion stieg die Innentemperatur vorübergehend auf +5°C. Die Farbe der Suspension änderte sich von dunkelorange nach hellgelb. Nach einstündigem Rühren bei 0 °C wurde eine 0.5 ml-Probe entnommen, mit 0.5 ml



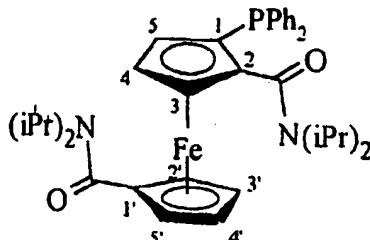
Zur Lösung von 7.30 g (7.16 ml, 31.15 mmol) (-)-Spartein in 130 ml Diethylether wurden bei -78 °C unter Argon innerhalb 5 Min. 19.25 ml (30.8 mmol) einer 1.6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan getropft. Die zunächst klare, gelbliche Lösung ging nach ca. 5 Min. in eine weiße Suspension über. Es wurde weitere 15 Min. bei -78°C gerührt, dann die Lösung von 3.08 g (7.0 mmol) 1,1'-Bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen in 35 ml Diethylether innerhalb 10 Min. zugetropft. Die tiefgelbe Suspension wurde 1 Stunde bei -78°C unter Argon gerührt, dann wurden 7.5 ml (9.27 g, 42.0 mmol) Chlordiphenylphosphin mit einer Spritze innerhalb 5 Min. zugetropft. Innerhalb weiterer 5 Min. entstand aus der gelben Suspension eine braune, klare Lösung, die 30 Min. bei -78°C gerührt wurde. Es wurde eine Probe (0.5 ml) entnommen, diese mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (0.5 ml) und Et₂O (0.5 ml) versetzt und mit dem Eluenten Cyclohexan/Ethylacetat (3:1) per DC untersucht. Es wurde gefunden, daß das Edukt der Formel III ($R_f = 0.20$) vollständig unter Bildung eines Produkts (Titelverbindung; $R_f = 0.34$) abreaktiert hatte. Die entsprechenden Diphosphine der Formeln II und/oder Ia ($R_f = 0.52$, ungetrennt voneinander) waren nur in Spuren nachweisbar. 30 Min. nach der Probennahme (1 Std. nach der Zugabe des Chlorphosphins) wurde der Ansatz auf +20 °C erwärmt, dann wurden 160 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchlorid-Lösung innerhalb 5 Min. zugetropft. Das Gemisch wurde 15 Min. gerührt, dann wurden die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit 2 x 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen wurden mit 200 ml Wasser, dann mit 200 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt. Ein ³¹P-NMR-Spektrum des Rohprodukts (CDCl₃) zeigte die Resonanz der Titelverbindung der Formel Ib ($\delta = -22.92$) und die Resonanz des entsprechenden C₂-symmetrischen Diphosphins der Formel Ia ($\delta = -22.00$) im Verhältnis 95:5. Das entsprechende meso-Diphosphin der Formel II ($\delta = -22.38$) war nicht sichtbar (< 0.5 %). Der Rückstand (10.4 g) wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt (200 g Kieselgel 60 Å, 35-70 µm, Eluent Cyclohexan/Ethylacetat (3:1), 1.25 bar Stickstoff) und ergab 3.95 g (6.32 mmol, 90 % d. Th.) eines gelben Feststoffs, der gemäß Chiralphasen-HPLC-Analyse 80.0 % ee hatte (250 x 4.6 mm CSP Chiralpak AD; Eluent: n-Hexan/EtOH (20:1) plus 0.1 % Diethylamin, Fluß 1.0 ml/Min., 40 °C, Det. 248 nm; $t_{\text{ret}} (\%): (+)$ -Titelverbindung der Formel Ib 6.21 Min. (90.0 %), (-)-Titelverbindung der Formel Ib 4.60 Min. (10.0%)). Umkristallisation aus 30 ml heißem, Argon-entgasten n-Heptan ergab 2.52 g (4.03 mmol, 58 % d.Th.) gelbe Kristalle, Schmp. 146-148 °C (Zers.), $[\alpha]_D^{20} = +235.8^\circ$ ($c = 1.013$ in CH₂Cl₂), die gemäß Chiralphasen-HPLC-Analyse 98.5 % ee des (+)-Enantiomers der Titelverbindung aufwiesen.

40 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.53$ (m, 2H, p-H von C₆H₅), 7.16-7.40 (m, 8H, o- und m-H von C₆H₅), 4.80 (dt, $J_d = 2.5$ Hz, $J_t = 1.3$ Hz, 1H, 2'-H), 4.65 (td, $J_t = 2.5$ Hz, $J_d = 1.4$ Hz, 1H, 3'-H), 4.52 (dt, $J_d = 2.5$ Hz, $J_t = 1.3$ Hz, 1H, 5'-H), 4.45 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H, 4-H), 4.38 (br s, 1H, CHMe₂), 4.36 (dt, $J_d = 2.5$ Hz, $J_t = 1.2$ Hz, 1H, 3-H), 4.25 (td, $J_t = 2.5$ Hz, $J_d = 1.2$ Hz, 1H, 4'-H), 3.91 (m, 1H, 5-H), 3.87 (br s, 1H, CHMe₂), 3.38 (br s, 1H, CHMe₂), 3.18 (br s, 1H, CHMe₂), 0.90-1.57 (m, 21H, 7 x CH₃), 0.50 (m, 3H, CH₃). Die Zuordnung der ¹H-Resonanzen zu den sieben Protonen der beiden Ferrocenringe beruht auf der Annahme, daß die Verbindung überwiegend in der Konformation vorliegt, die in der Formel im Beispiel 1 dargestellt ist, auf Überlegungen zur relativen Beeinflussung der Protonen in dieser Molekül-Konformation durch Anisotropien der beiden Carbonylgruppen und der Phenylringe, sowie auf einer Interpretation der Größe der Kopplungskonstanten. Es ist nicht völlig auszuschließen, daß die Zuordnungen der im folgenden genannten Protonenpaare getauscht werden müssen: 2'-H mit 5'-H; 3'-H mit 4'-H; 3-H mit 4-H.

45 ¹³C-NMR (75.43 MHz, CDCl₃, Protonen-breitbandentkoppelt): $\delta = 168.84$ (1C, C=O), 166.77 (1C, C=O), 139.37 (d, $^1J_{C,P} = 13.8$ Hz, 1C, direkt an Phosphor gebundenes C-Atom von C₆H₅), 138.05 (d, $^1J_{C,P} = 13.8$ Hz, 1C, direkt an Phosphor gebundenes C-Atom von C₆H₅), 134.40 (d, $^2J_{C,P} = 21.2$ Hz, 1C, ortho-C von C₆H₅), 133.24 (d, $^2J_{C,P} = 21.2$ Hz, 1C, ortho'-C von C₆H₅), 128.76 (1C, para-C von C₆H₅), 128.24 (1C, para'-C von C₆H₅), 128.14 (d, $^1J_{C,P} = 7.5$ Hz, 2C, meta- und meta'-C von C₆H₅), 91.76 (d, $^2J_{C,P} = 21.7$ Hz, 1C, C-2), 82.90 (1C, C-1'), 80.48 (d, $^1J_{C,P} = 14.3$ Hz, 1C, C-1), 74.71 (1C, C-5), 73.41 (1C, C-4'), 73.34 (d, $^3J_{C,P} = 3.2$ Hz, 1C, C-4), 72.15 (d, $^3J_{C,P} = 4.2$ Hz, 1C, C-3), 71.85, 71.75 und 71.36 (jeweils 1C, C-3', -2' und -5'), 50.01 (br, 2C, NCH), 45.88 (br, 2C, NCH), 21.15 und 20.34 (zusammen 8C, CH₃).

50 ³¹P-NMR (121.43 MHz, CDCl₃): $\delta = -22.92$.

55 IR (KBr): $\nu = 2966, 1623$ (C=O), 1320, 701 cm⁻¹.

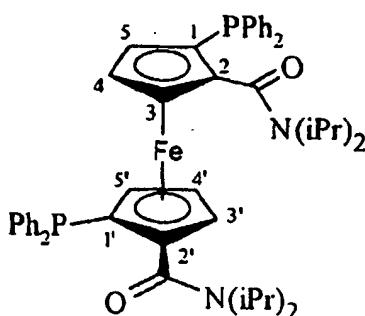


Zur Lösung von 21.3 g (90.9 mmol) (-)-Spartein in 40 ml Toluol (getrocknet über 4 Å-Molekularsieb) wurden bei -73 bis -78 °C unter Argon 54 ml (86.3 mmol) einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan getropft. Die Suspension wurde 20 Min. bei -78 °C gerührt. Dann wurde eine Lösung von 20.0 g (45.4 mmol) 1,1'-Bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen in 140 ml Toluol so zugetropft, daß die Reaktionstemperatur nicht über -73 °C anstieg. Es wurde 45 Min. bei -78 °C gerührt, dann wurden 24 ml (133.7 mmol) Chlordiphenylphosphin so zugetropft, daß die Innentemperatur nicht über -75 °C anstieg. Ein DC nach 10 Min. Reaktionszeit zeigte praktisch vollständigen Umsatz zum Monophosphin an. Nach 30 Min. Reaktionszeit wurde die Lösung auf +4 °C erwärmt und es wurden 350 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchlorid-Lösung zugetropft. Die Phasen wurden 10 Min. verrührt, dann wurde die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde unter Durchleiten von Argon mit 2 x 250 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten Toluolphasen wurden mit 400 ml Wasser gewaschen und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt hatte gemäß Chiralphasen-HPLC 91 % ee. Es wurde in 450 ml Et₂O/Toluol (1:1) suspendiert, mit Argon in eine Säule aus 270 g Kieselgel (35-70 µm) gedrückt und mit 2 l Et₂O eluiert. Das Eluat wurde zur Trockne eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Der orangebraune Feststoff wurde unter Durchleiten von Argon aus 1.2 l heißem n-Heptan umkristallisiert. Man erhält 21.3 g (34.1 mmol, 75 % d.Th.) orangegelbes Pulver von 99 % ee.

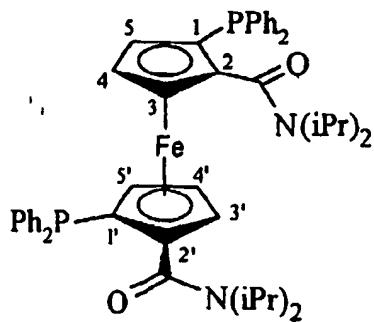
Beispiel 4

30 C₂-symmetrisches 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-2,2'-bis(N,N-diisopropylamido)-ferrocen (Formel Ia, R¹: Ph, (R²)₂: =O, R³: iPr); Herstellung aus dem entsprechenden Monophosphin der Formel Ib unter Verwendung von 2.1 Äquivalenten n-BuLi und 2.2 Äquivalenten (-)-Spartein

35



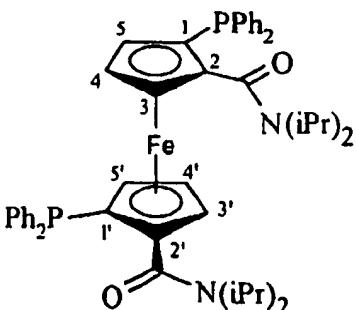
5.25 ml (8.4 mmol) einer 1,6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan wurden innerhalb 5 Min. bei -78 °C unter Argon zu der entgasten Lösung von 2.06 g (8.8 mmol) (-)-Spartein in 70 ml Diethylether getropft. Die Innentemperatur stieg dabei auf maximal -74 °C. Die klare, blaß-gelbe Lösung wurde 15 Min. bei -78 °C gerührt, dann wurde die Lösung von 2.50 g (4.0 mmol) (+)-1-(Diphenylphosphino)-1',2-bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen (Beispiel 1; 98.5 % ee) in 30 ml entgastem Diethylether bei -78 °C innerhalb 5 Min. zugetropft. Die Innentemperatur stieg in der schwach exothermen Reaktion auf maximal -74 °C. Die orangefarbige Suspension wurde 30 Min. bei -78 °C gerührt, dann wurden 2.15 ml (2.65 g, 12.0 mmol) Chlordiphenylphosphin mit einer Spritze innerhalb 5 Min. zugegeben. Durch die exotherme Reaktion stieg die Innentemperatur auf maximal -71 °C. Das Gemisch wurde bei -78 °C nachgerührt. 15 Min. und 30 Min. nach der Chlorphosphinzugabe wurden Proben (je 0.2 ml) entnommen, die mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (je 0.2 ml) und CH₂Cl₂ (je 0.2 ml) versetzt wurden. DC-Analyse mit dem Laufmittel Toluol/Ethylacetat (15:1) zeigte bei der ersten Probe weitgehenden, bei der zweiten Probe vollständigen Umsatz des Edukts der Formel Ib ($R_1 =$



15 Zur Lösung von 5.92 g (5.80 ml, 25.2 mmol) (-)-Spartein in 30 ml Diethylether wurden per Spritze bei -78 °C 15.00 ml (24.0 mmol) einer 1.6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan getropft und das Gemisch wurde 20 Min. bei -78 °C gerührt. Dann wurde die Lösung von 7.46 g (11.94 mmol) (+)-1-(Diphenylphosphino)-1',2-bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen (98 % ee) in 190 ml Diethylether per Flex-Needle so zugetropft, daß die Innentemperatur nicht über -77 °C anstieg. Es wurde 1 Std. bei -78 °C gerührt, dann wurden 4.00 ml Chlordiphenylphosphin per Spritze innerhalb 5 Min. zugetropft. Ein DC nach 10 Min. Reaktionszeit zeigte praktisch vollständigen Umsatz zum Diphosphin an. Nach 30 Min. wurde das Kältebad entfernt und die orangefarbene Suspension auf +3 °C erwärmt. Anschließend wurden 150 ml halbkonzentrierte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung zugetropft und das Zweiphasengemisch wurde 10 Min. intensiv verrührt. Dabei bildete sich bereits ein gelber Niederschlag. Zur vollständigeren Ausfällung des Produkts wurden 200 ml n-Pentan zugesetzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit n-Pentan gewaschen und im HV getrocknet. Erhalten wurden 6.23 g (7.70 mmol, 65 % d. Th.) gelbe Kristalle von 100 % ee und >99 % chemischer Reinheit (Chiralphasen-HPLC). Sofortiges Einengen der Mutterlauge im Vakuum und Verreiben des Rückstands mit n-Pentan ergab weitere 0.82 g, die aus 75 % der Titelverbindung der Formel Ia und 25 % des entsprechenden meso-Diphosphins der Formel II bestanden.

Beispiel 6

30 C₂-symmetrisches 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-2,2'-bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen (Formel Ia, R¹: Ph, (R²)₂: =O, R³: iPr); Herstellung aus dem Racemat des entsprechenden Monophosphins der Formel rac-Ib unter Verwendung von 35 2.1 Äquivalenten n-BuLi und 2.2 Äquivalenten (-)-Spartein und unter Abtrennung des entsprechenden meso-Diphosphins der Formel II



40 Racemisches 1-(Diphenylphosphino)-1',2-bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen wurde durch Lithiierung von 1,1'-Bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen mit 4.45 Äquivalenten N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamin (TMEDA) und 4.40 Äquivalenten n-BuLi in Et₂O bei -78 °C, gefolgt von der Zugabe von 6.0 Äquivalenten Chlordiphenylphosphin und Aufarbeitung analog Beispiel 1 in 50 % Ausbeute hergestellt.

45 Zur Lösung von 3.0 g (12.8 mmol) (-)-Spartein in 84 ml Diethylether wurden bei -78 °C 7.6 ml (12.1 mmol) einer 1.6-molaren Lösung von n-Butyllithium in Hexan getropft. Nach 15 Min. wurde innerhalb 5 Min. bei -78 °C eine Lösung von 3.6 g (5.76 mmol) racemischem 1-(Diphenylphosphino)-1',2-bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen in 60 ml Diethyle-

EP 0 803 510 A1

C von C₆H₅), 128.89 (2C, para-C von C₆H₅), 128.14 (d, ³J_{C,P} = 7.8 Hz, 4C, meta-C von C₆H₅), 128.05 (2C, para-C von C₆H₅), 91.07 (d, ²J_{C,P} = 21.2 Hz, 2C, C-2,2'), 81.30 (d, ¹J_{C,P} = 13.7 Hz, 2C, C-1,1'), 75.41 (2C, C-5,5' oder C-4,4'), 74.77 (d, J_{C,P} = 4 Hz, 2C, C-4,4' oder C-5,5'), 72.86 (d ³J_{C,P} = 4 Hz, 2C, C-3,3'), 49.94 (br, 2C, NCH), 45.78 (br, 2C, NCH), 20.36 (8C, CH₃).

⁶ ³¹P-NMR (121.43 MHz, CDCl₃): δ = -22.38 (2 isochrone P-Atome).

IR (KBr): ν = 3068 (Aryl-H), 2964, 1632' (C=O), 1455, 1335, 1283, 823, 740, 696 cm⁻¹.

MS (FAB, NBA/LiCl): m/z (%) = 815 (100) [M + Li⁺], 809 (70) [M + H⁺], 765 (40) [M⁺ - iPr], 723 (15) ["765" - CH₂=CHMe].

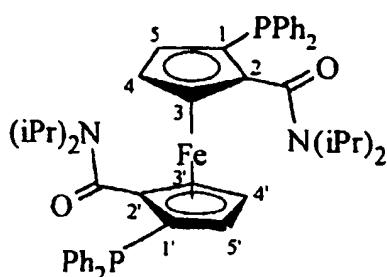
UV (c = 14.84 µg/ml in Cyclohexan): λ_{max}(ε) = 223 nm (47960 l/mol · cm), 250 nm (16350), 445 nm (327).

¹⁰ Die HPLC-Analyse (CSP Chiralpak AD) zeigte ein Verhältnis der Verbindungen der Formeln II und Ia von 96.4 : 3.6 an. Die Röntgen-Pulverdiffraktion dieses Feststoffs zeigte ebenfalls Spuren der Verbindung der Formel Ia als Verunreinigung an. Isomerenfreie, analytisch reine Kristalle für eine Einkristall-Röntgenstrukturanalyse und die Elementaranalyse des meso-Diphosphins der Formel II wurden durch Umkristallisation aus Methyl-tert-Butylether/ Dichlormethan nach der Verdunstungsmethode gewonnen. Hierzu wurden 100 mg des obigen Produkts in 7 ml entgastem Methyl-tert-Butylether suspendiert und es wurde solange entgastes Dichlormethan zugetropft, bis eine klare Lösung vorlag. Diese wurde in einem offenen Kölbchen in einem großen, mit Argon gefüllten, geschlossenen Exsiccator 2 Tage im Dunkeln stehen gelassen. Durch Verdunstung des Dichlormethans trat Übersättigung der Lösung ein und es bildeten sich große Kristalle. Die Mutterlauge wurde abdekantiert und die Kristalle wurden mit frisch destilliertem Et₂O gewaschen. Die Probenanteile für Elementaranalyse, Drehwert und Schmelzpunkt wurde im HV scharf getrocknet. Die Kristalle für die Röntgenstrukturanalyse und die Wiederholung der Röntgen-Pulverdiffraktion wurden nicht getrocknet. Schmp. 229-231 °C (Zers.), [α]_D²⁰ = 0° (c = 1 in CH₂Cl₂); berechnet für C₄₈H₅₄FeP₂N₂O₂ (808.77): C 71.29, H 6.73, N 3.46, P 7.66, Fe 6.91; gefunden: C 70.9, H 6.6, N 3.3, P 7.4, Fe 6.3. Im Röntgen-Pulverdiffraktogramm und im DC war die isomere Verbindung der Formel Ia jetzt nicht mehr nachzuweisen. Die Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestätigt die Struktur der Titelverbindung. Die kristallographischen Daten wurden beim Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ hinterlegt. Die beiden Ferrocenringe sind ideal versetzt zueinander ("staggered") angeordnet. Die Verbindung liegt in der Konformation vor, die in der Formel im Beispiel 7 angegeben ist.

Beispiel 8

³⁰ meso-1,1'-Bis(diphenylphosphino)-2,2'-bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen (Formel II, R¹: Ph, (R²)₂: =O, R³: iPr); Herstellung unter Verwendung von 3.00 Äquivalenten sec-BuLi und 3.05 Äquivalenten (-)-Spartein

³⁵



⁵⁰ Ein Ansatz analog zu Beispiel 7 in Et₂O (65 ml/g 1,1'-Bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen), aber mit verringrigerer Menge der chiralen Lithiumbase (3.00 Äquivalente sec-BuLi, 3.05 Äquivalente (-)-Spartein), ergab bei unveränderter Lithierungsdauer (2.0 Std. bei -74 bis -78 °C) sowie bei verringrigerer Menge Chlordiphenylphosphin (4.00 Äquivalente) das Titelprodukt in einer Ausbeute von 76 % d.Th. Die Diastereoselektivität war unverändert gegenüber Beispiel 7.

Beispiel 9

⁵⁵ meso-1,1'-Bis(diphenylphosphino)-2,2'-bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen (Formel II, R¹: Ph, (R²)₂: =O, R³: iPr); Herstellung unter Verwendung von 3.00 Äquivalenten sec-BuLi und 3.05 Äquivalenten N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamin (TMEDA)

CH₃).

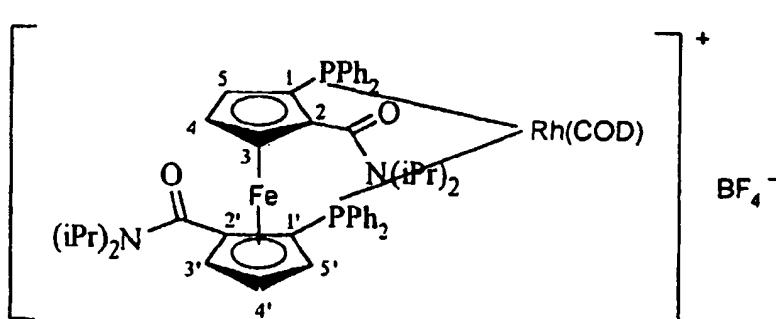
³¹P-NMR (121.43 MHz, CD₂Cl₂): δ = +50.03.

IR (KBr): ν = 3054, 2967, 1612 (C=O), 1436, 1332, 693 cm⁻¹.

MS (FAB, NBA): m/z (%) = 990 (1), 989 (2), 988 (4), 987 (4), 986 (6), 985 (4), 984 (5), 983 (4), 982 (2) (Peakserie für [M+H⁺]); 956 (7), 955 (15), 954 (27), 953 (55), 952 (48), 951 (96), 950 (62), 949 (100), 948 (63), 947 (30), 946 (5) (Peakserie für M-Cl; Intensitätsverhältnis in Übereinstimmung mit Isotopensimulation für C₄₈H₅₄FeP₂N₂O₂PdCl); 919 (4), 918 (7), 917 (8), 916 (14), 915 (10), 914 (19), 913 (13), 912 (6) (Peakserie für M-2Cl); 376 (66) (c-C₅H₃(PPh₂)(CONiPr₂)⁺); 292 (42). Zur Herstellung von Einkristallen für die Röntgenstrukturanalyse wurde eine Kristallisationschale zweimal mit je 5 ml Hexamethyldisilazan ausgespült, einmal mit Methanol nachgespült und an der Luft getrocknet. 40 mg des Komplexes wurden in der Kristallisationschale in 20 ml entgastem Dichlormethan gelöst und zusammen mit einer Kristallisationschale, die 10 ml entgastes n-Heptan enthielt, in einen Argongefüllten Exsiccator gestellt. Innerhalb von 2 Tagen bildeten sich Kristalle. Das Lösungsmittel wurde abdekantiert, die Kristalle wurden mit n-Heptan gewaschen, im Argon-Strom getrocknet und ein guter Kristall wurde in ein Mark-Röhrchen eingeschmolzen und vermessen. Die kristallographischen Daten wurden beim Cambridge Crystallographic Data Center, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ hinterlegt. Das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse bestätigt die Struktur des Titelkomplexes. Man erkennt, daß die Koordinationsphäre um das Palladiumatom weitgehend quadratisch-planar ist. Die beiden Ferrocenylringe sind beinahe elliptisch angeordnet und die beiden Phosphinogruppen stehen in der Aufsicht beinahe direkt hintereinander. Im Kristallgitter ist auch konformativ die C₂-Symmetrie gut erhalten. Es liegt ein Solvat vor, Dichlormethan ist in das Kristallgitter eingebaut.

Beispiel 11

1,5-Cyclooctadien-rhodium(I)-tetrafluoroborat-Komplex des C₂-symmetrischen 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-2,2'-bis(N,N-diisopropylamido)ferrocens (Formel Ia + (COD)Rh(I)⁺BF₄⁻, R¹: Ph, (R²)₂: =O, R³: iPr); Herstellung aus dem entsprechenden homochiralen Diphosphin der Formel Ia und Bis(1,5-cyclooctadien)rhodium(I)-tetrafluoroborat ([Rh(I)(COD)₂]⁺BF₄⁻)



Zur klaren braunen Lösung von 100 mg (0.246 mmol) Bis(1,5-cyclooctadien)-rhodium(I)-tetrafluoroborat in 10 ml entgastem Dichlormethan wurden bei Raumtemperatur in einer Portion 197 mg (0.246 mmol) kristallines, homochirales C₂-symmetrisches 1,1'-Bis(diphenylphosphino)-2,2'-bis(N,N-diisopropylamido)ferrocen (aus Beispiel 5) gegeben, wobei ein Farbumschlag nach orange eintrat. Ein DC (Kieselgel; Laufmittel Dichlormethan/Methanol (5:1)) des Reaktionsgemisches nach 10 Min. zeigte vollständigen Umsatz der Verbindung der Formel Ia (R_f = 0.94) und des [Rh(COD)₂]BF₄ (R_f = 0.00) zum Produkt (R_f = 0.70) an. Nach 30 Min. wurde das Gemisch im Vakuum zur Trockne eingearbeitet. Der Rückstand wurde in 3 ml Methanol gelöst und das Produkt durch Zugabe von 30 ml Ether ausgefällt, abgesaugt, mit 10 ml Ether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute 186 mg (68 % d. Th.) gelbes Pulver, Schmp. (unter Argon in abgeschmolzener Kapillare) 225 °C (Zers.; Schwarzfärbung bei 150-190 °C), [α]_D²⁰ = +156° (c = 0.125 in CH₂Cl₂).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.80-6.70 (m, 20H, 4 x C₆H₅), 5.49 (br s, 2H, =CH von COD), 4.86 (br s, 2H, =CH von COD), 3.85-4.70 (m, 2H, 3-, 3'-H), 3.40 (br s, 2H, 2 x CHMe₂), 3.30 (br s, 1H, 4-H), 3.00 (br s, 1H, 4'-H), 2.70 (br s, 1H, 5-H), 2.53 (br s, 1H, 5'-H), 2.20-2.42 (m, 6H, 2 x CH₂ von COD und 2 x CHMe₂), 1.98 (br s, 2H, CH₂ von COD), 1.75 (br s, 2H, CH₂ von COD), 1.25 (m, 6H, CH₃), 0.95-1.22 (m, 12H, CH₃), 0.30-0.80 (m, 6H, CH₃).

¹³C-NMR (125.77 MHz, CDCl₃, Protonen-breitbandentkoppelt): δ = 170.74 (2C, C=O), 134.16 und 134.05 (2 x s oder 1 x d, 4C, arom. C), 131.36 (s, 4C, arom. C), 131.12 (s, 4C, arom. C), 131.02 und 130.94 (2 x s oder 1 x d,

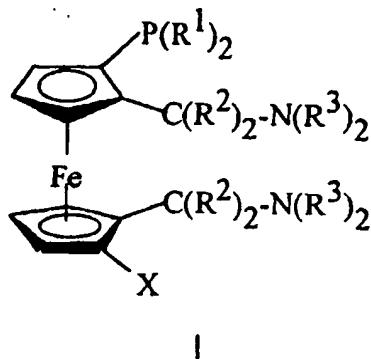
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.91 (br s, 4H, arom. H), 7.70 (br s, 4H, arom. H), 7.28-7.52 (m, 12H, arom. H), 4.40-4.87 (m, 6H, 2 =CH von COD, 4 Ferrocenyl-H), 4.14 (br s, 4H, 2 =CH von COD, 2 Ferrocenyl-H), 3.30 (br s, 2H, NCH), 3.15 (br s, 2H, NCH), 2.47 (m, 2H, CH₂ von COD), 2.01 (m, 2H, CH₂ von COD), 1.58-1.79 (m, 4H, CH₂ von COD), 1.36 (d, 6H, CH₃), 1.25 (br s, 6H, CH₃), 1.15 (d, 6H, CH₃), 0.96 (br s, 6H, CH₃).

5 ³¹P-NMR (161.98 MHz, CDCl₃): δ = + 21.60 (Singulett, Halbwertsbreite 106 Hz).

MS (FAB, NBA): m/z (%) = 1112 (5), 1111 (19), 1110 (60), 1109 (100), 1108 (38), 1107 (58), 1106 (2), 1105 (3) (Peakserie für M-Cl; Intensitätsverhältnis in Übereinstimmung mit Isotopensimulation für C₅₆H₆₆FeP₂N₂O₂I); 1003 (5), 1002 (12), 1001 (14), 1000 (12), 999 (13), 998 (4), 997 (4) (Peakserie für M-Cl-COD).

10 Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

30 die Substituenten R¹ Cyclohexyl, unsubstituiertes Phenyl C₆H₅ oder substituiertes Phenyl C₆H_{5-n}R⁴_n bedeuten, wobei n für 1 bis 5 steht und die Substituenten R⁴ unverzweigtes oder verzweigtes C₁- bis C₄-Alkyl, C₁- bis C₄-Alkoxy oder Halogen bedeuten;

35 die beiden geminalen Substituenten R² zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom bedeuten (d. h. (R²)₂ bedeutet =O) oder jeder Substituent R² für sich Wasserstoff bedeutet;

40 die Substituenten R³ jeder für sich unverzweigtes oder verzweigtes C₁- bis C₄-Alkyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, unsubstituiertes Phenyl C₆H₅ oder substituiertes Phenyl C₆H_{5-n}R⁴_n bedeuten, wobei n und R⁴ die oben unter R¹ angegebenen Bedeutungen haben, oder die Substituenten R³ miteinander unter Ausbildung eines Ringes verbunden sind, wobei sie zusammen Tetramethylen -(CH₂)₄, Pentamethylen -(CH₂)₅, 3-Oxa-pentamethylen -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- oder N-Methyl-3-azapentamethylen -(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂- bedeuten;

45 der Substituent X Wasserstoff oder P(R¹)₂ bedeutet; und ihre Salze.

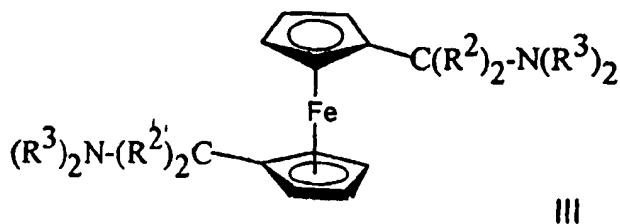
2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in der

50 die Substituenten R¹ Cyclohexyl, Phenyl, p-Tolyl, p-tert-Butylphenyl oder p-Halogenophenyl bedeuten, wobei Halogen hier für Fluor, Chlor oder Brom steht;

55 die beiden Substituenten R² zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom bedeuten (d. h. (R²)₂ bedeutet =O) oder jeder Substituent R² für sich Wasserstoff bedeutet;

60 die Substituenten R³ Isopropyl, Cyclohexyl oder Phenyl bedeuten oder die beiden Substituenten R³ zusammen für -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- oder -(CH₂)₂-N(CH₃)-(CH₂)₂- stehen;

65 der Substituent X Wasserstoff oder P(R¹)₂ bedeutet, wobei R¹ für Cyclohexyl, Phenyl, p-Tolyl, p-tert-Butylphenyl oder p-Halogenophenyl steht und Halogen hier für Fluor, Chlor oder Brom steht.



in der die Reste R² und R³ die in den Ansprüchen 1 bis 3 und 5 angegebenen Bedeutungen haben, oder racemische Monophosphine der Formel I, in der R¹, R² und R³ die in den Ansprüchen 1 bis 3 und 5 angegebenen Bedeutungen haben und X für Wasserstoff steht, mit n-Butyllithium in Gegenwart eines racemischen oder achiralen 15 tertiären Amins symmetrisch mono-ortho-lithiiert und die Monolithiumverbindung in situ mit einem Chlorphosphin der Formel ClP(R¹)₂ umsetzt, in der die Reste R¹ die in den Ansprüchen 1 bis 3 und 5 angegebene Bedeutung haben, oder, im Falle der Herstellung von Diphosphinen aus den Verbindungen der Formel III, schrittweise symmetrisch dilithiiert/diphosphinyliert.

20 10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Amin N,N,N',N'-Tetramethylethyleniamin eingesetzt wird.

11. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 als Liganden in Übergangsmetallkomplexen.

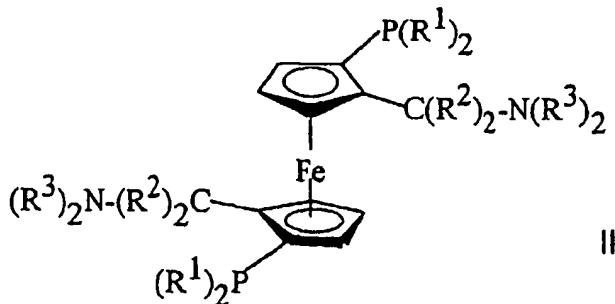
25 12. Übergangsmetallkomplexe, enthaltend mindestens einen Liganden der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5.

13. Komplexe von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 mit den Übergangsmetallen Ruthenium, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium, Platin und Silber.

30 14. Verwendung von Übergangsmetallkomplexen gemäß Anspruch 12 und/oder 13 als Katalysatoren.

15. Verwendung von Übergangsmetallkomplexen gemäß Anspruch 13 zur asymmetrischen Katalyse.

35 16. Verbindungen der Formel II,



50 worin

55 die Substituenten R¹ Cyclohexyl, unsubstituiertes Phenyl C₆H₅ oder substituiertes Phenyl C₆H_{5-n}R⁴_n bedeuten, wobei n für 1 bis 5 steht und die Substituenten R⁴ unverzweigtes oder verzweigtes C₁- bis C₄-Alkyl, C₁- bis C₄-Alkoxy oder Halogen bedeuten;

die beiden geminalen Substituenten R² zusammen ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom bedeuten (d. h. (R²)₂ bedeutet =O) oder jeder Substituent R² für sich Wasserstoff bedeutet;



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 97 10 6064

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE					
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.)		
P,A	WO 96 16971 A (LONZA AG) * das ganze Dokument * ---	1-21	C07F17/02 C07F15/00		
A	TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 37, Nr. 1, 1996, Seiten 25-28, XP002031453 SCHWINK, L. ET AL.: "a new practical asymmetric synthesis of c2-symmetrical 1,1'-ferrocenyl diols via cbs-reduction" * das ganze Dokument * ---	1-19			
A	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1989, Seiten 495-496, XP002031454 HAYASHI, T. ET AL.: "a new chiral ferrocenylphosphine ligand with c2 symmetry: preparation and use for palladium-catalysed asymmetric cross coupling" * das ganze Dokument * -----	1-20			
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.)		
			C07F		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt					
Rechercheur	Abschlußdaten der Recherche	Prüfer			
DEN HAAG	29. Mai 1997	Rinkel, L			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenkundigkeit P : Zwischenliteratur	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.